

Г. М. Бутов<sup>1\*</sup>, В. В. Бурмистров<sup>1</sup>, И. Л. Далингер<sup>2</sup>,  
И. А. Вацадзе<sup>2</sup>, Т. К. Шкинева<sup>2</sup>, Д. В. Данилов<sup>1</sup>

## СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЯ ИЗОКСАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ 1,3- И 1,3,3-ЗАМЕЩЁННЫХ МОЧЕВИН С АДАМАНТИЛЬНЫМ ФРАГМЕНТОМ

Синтезирована серия 1,3-дизамещённых и 1,3,3-тризамещённых мочевины, содержащих изоксазольный фрагмент и адамантильный радикал. Полученные соединения являются потенциальными ингибиторами растворимой эпоксигидролазы. Соединения получены с высокими выходами в мягких условиях. Установлено, что по растворимости в воде синтезированные мочевины значительно превосходят известные аналоги.

**Ключевые слова:** амины, 1,3-дизамещённые мочевины, изоксазолы, изоцианаты, ингибиторы, производные адамантана, эпоксигидролаза.

Растворимая эпоксигидролаза млекопитающих и человека (sEH, E.C. 3.3.2.10) – это фермент, вовлечённый в метаболизм эпоксипроизводных жирных кислот до соответствующих вицинальных диолов путём каталитического присоединения молекулы воды [1]. Эндогенные субстраты sEH включают эпоксиэйкозантириеновые кислоты (ЭЭТК) [2]. ЭЭТК обладают вазодилатирующим и анальгетическим эффектом [3, 4]. Однако превращение ЭЭТК в дигидроксиэйкозантириеновые кислоты (ДГЭТК) под действием sEH снижает их положительное действие. Ингибирование sEH *in vivo* при помощи высоко-селективных ингибиторов приводит к повышению концентрации ЭЭТК и, как следствие, к нормализации кровяного давления, а также снимает воспаление и боль. Всё это делает sEH перспективной мишенью для воздействия при лечении гипертонии, воспалительных и болевых состояний [5, 6].

Эволюция ингибиторов растворимой эпоксигидролазы прошла несколько этапов. Небольшие *N,N'*-дизамещённые симметричные мочевины, такие как 1,3-дициклогексилмочевина, являются мощными ингибиторами sEH [7, 8]. Однако соединения такого типа обладают низкой растворимостью в большинстве растворителей. Для повышения растворимости были разработаны несимметричные мочевины с подвижной боковой цепью, такие как 12-(1-адамантилуреидо)додекановая кислота (AUDA). Несмотря на то, что этот класс ингибиторов sEH показывает высокую активность в тестах *in vivo*, они крайне быстро метаболизируются, что снижает их применимость [9]. Для повышения метаболической стабильности был разработан третий класс конформационно ограниченных ингибиторов, таких как 1-адамантил-3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)мочевина (AEPU) или *транс*-4-{[4-(3-адамантилуреидо)циклогексил]окси}бензойная кислота (*t*-AUCB). В настоящее время эта последняя серия показывает высокую активность и метаболическую устойчивость, достаточную для начала испытаний *in vivo*. Однако такие соединения довольно дороги, так как требуют до 5 стадий синтеза [10].

Решением данных проблем стало создание нами 1,3-бисадамантил-содержащих димочевин, имеющих гантелевидную форму, в которых подвижная алифатическая цепь, связанная с мочевиными группами, защищена по краям адамантильными фрагментами [11, 12]. Такие соединения могут

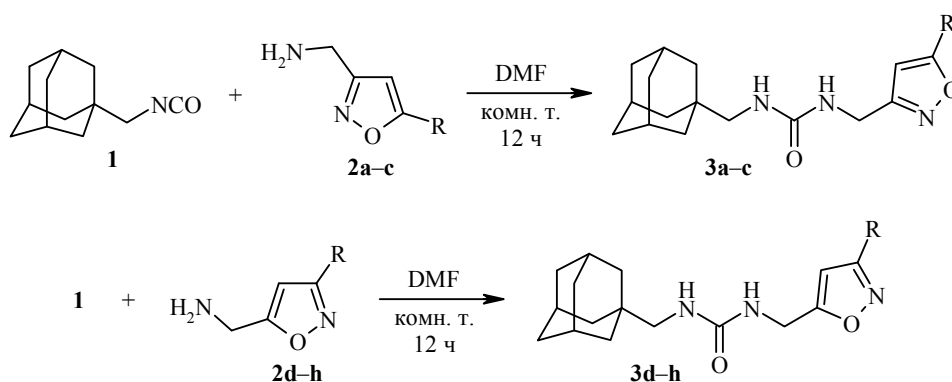
быть получены в одну стадию из доступных реагентов. Полученные гантелевидные молекулы находят применение и в супрамолекулярной химии в качестве мономеров для ротаксанов и супрамолекулярных циклодекстриновых полимеров [13]. Биохимические исследования *in vitro* [14] показали, что соединения такого типа являются селективными и метаболически устойчивыми ингибиторами растворимой эпоксигидролазы [15], однако характеризуются не очень высокой растворимостью в воде.

Одним из путей повышения растворимости адамантилсодержащих ингибиторов sEH является введение в молекулу гетероциклических фрагментов. Например, мочевины, полученные из 1-изоцианатоадамантана и аминоксодержащих пиридазинов, пиридинов, пиримидинов, триазинов, оксазолов и тиазолов, показали высокую активность в отношении *Mycobacterium tuberculosis* [16]. Тем не менее растворимость таких соединений лишь незначительно выше, чем у ранее исследованных, что, вероятно, связано с отсутствием подвижности отдельных элементов молекулы. В продолжение работ [17–19] с целью повышения растворимости ингибиторов растворимой эпоксигидролазы нами предпринят синтез 1,3-дизамещённых и 1,3,3-тризамещённых мочевины, содержащих изоксазольный фрагмент.

Синтез 1,3-дизамещённых и 1,3,3-тризамещённых мочевины проводили взаимодействием 1-изоцианатометиладамантана (**1**) с 3,5-дизамещёнными изоксазолами, в которых один из заместителей – аминотимильная группа или пирролидин-2-ильный фрагмент. Выбор соединения **1** обусловлен наличием метиленового мостика между изоцианатной группой и адамантильным фрагментом. Большинство изоксазолов также содержат метиленовый мостик между аминотимильной группой и изоксазольным циклом, в некоторых случаях этот мостик включён в пирролидиновый цикл.

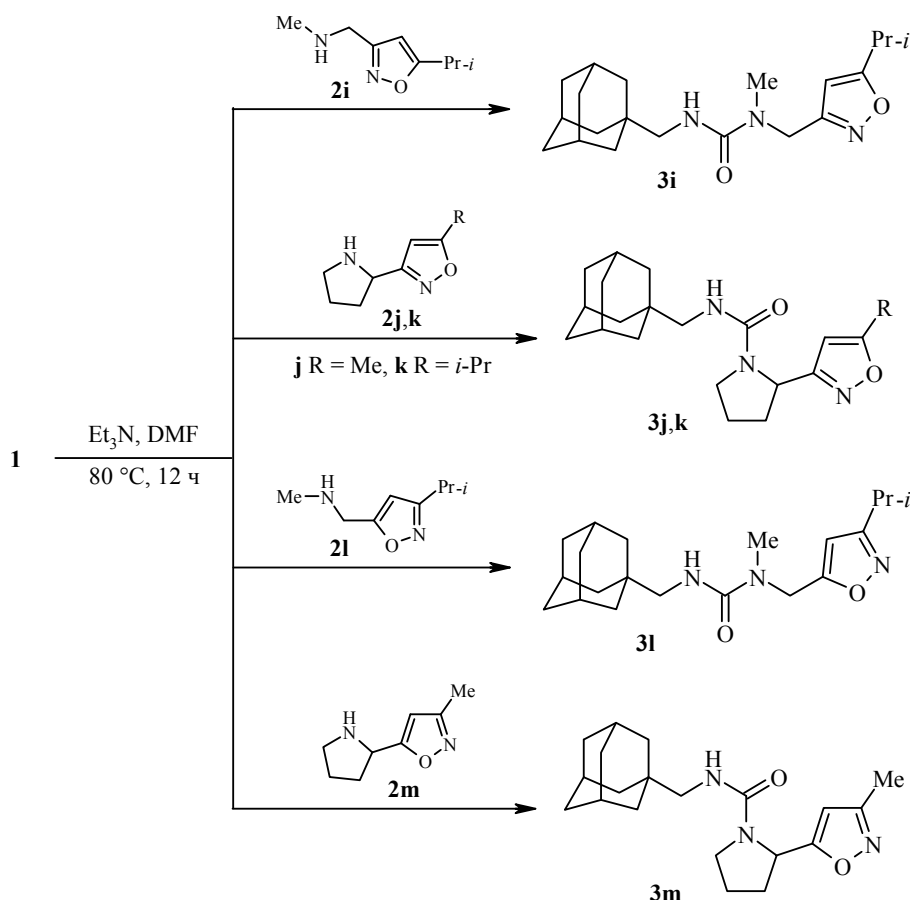
Выбранные для синтеза мочевины изоксазолы содержат как электронодонорные (Me, Et, *i*-Pr), так и электроноакцепторные (4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3(4)-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) заместители, первичные и вторичные аминотимильные группы, находящиеся в положениях 3 и 5. Такой ряд дизамещённых изоксазолов позволит изучить влияние их структуры как на протекание реакции образования, так и на растворимость и биологическую активность соответствующих замещённых мочевины.

Реакции 1-изоцианатометиладамантана (**1**) с изоксазолами **2a–m** проводили в безводном ДМФА при мольном соотношении реагентов 1:1. Для завершения реакции с изоксазолами **2a–h** было достаточно выдержать реакционную смесь в течение 12 ч при комнатной температуре.



**a** R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **b** R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** R = 2-фурил, **d** R = Me, **e** R = Et, **f** R = *i*-Pr, **g** R = 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **h** R = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Ввиду низкой реакционной способности вторичных аминов в реакциях нуклеофильного присоединения к изоцианатам, реакции изоксазолов **2i–m** проводили при температуре 80 °С в присутствии Et<sub>3</sub>N (для повышения основности среды) при эквимолярном соотношении реагентов.



Для определения растворимости в воде полученных соединений были сделаны серии растворов в ДМСО с концентрацией от 0.5 до 100 ммоль/л. Затем 10 мкл полученных растворов добавляли к 990 мкл буферного раствора (0.1 моль/л Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> с рН 7.4). Таким образом, конечная концентрация исследуемых соединений составляла от 5 до 1000 мкмоль/л, а концентрация ДМСО 1%. Растворимость определяли, исследуя помутнение (адсорбцию света с длиной волны 590 нм) полученных водных растворов. В качестве точки отсчёта использовался буферный раствор содержащий 1% ДМСО.

Полученные изоксазолсодержащие замещённые мочевины значительно лучше растворимы в воде, чем известные аналоги, в том числе и содержащие другие гетероциклы (таблица). Высокая растворимость в воде и низкая температура плавления свидетельствует о высокой биодоступности таких соединений.

Таким образом, были синтезированы 1,3-дизамещённые и 1,3,3-тризамещённые мочевины, имеющие в своей структуре изоксазольный фрагмент. Высокая растворимость полученных соединений в воде делает их перспективными для исследования в качестве нового класса ингибиторов растворимой эпоксигидролазы человека.

Температура плавления и параметры растворимости полученных соединений

Соединение	Т. пл., °С	Растворимость в воде ( <i>S</i> ), мкмоль/л	cLogP*
<b>3a</b>	198–199	75 < <i>S</i> < 100	4.24
<b>3b</b>	180–181	100 < <i>S</i> < 125	3.85
<b>3c</b>	174–175	75 < <i>S</i> < 100	2.59
<b>3d</b>	135–137	450 < <i>S</i> < 475	2.36
<b>3e</b>	120–121	300 < <i>S</i> < 325	2.85
<b>3f</b>	108–109	125 < <i>S</i> < 150	3.24
<b>3g</b>	160–161	75 < <i>S</i> < 100	3.91
<b>3h</b>	186–187	50 < <i>S</i> < 75	3.91
<b>3i</b>	119–120	200 < <i>S</i> < 225	3.48
<b>3j</b>	176–177	525 < <i>S</i> < 550	2.89
<b>3k</b>	128–129	250 < <i>S</i> < 275	3.78
<b>3l</b>	146–148	350 < <i>S</i> < 375	3.48
<b>3m</b>	157–158	575 < <i>S</i> < 600	2.89
1,3-Дициклогексил-мочевина	230–233	5 < <i>S</i> < 10 [15]	2.28
1,3-Диадамантил-мочевина	266–268	5 < <i>S</i> < 10 [15]	2.84

\* Рассчитанный коэффициент липофильности в системе 1-октанол–H<sub>2</sub>O.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе Bruker Alpha в таблетках KBr. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на спектрометре Bruker AM300 (300 и 75 МГц соответственно) в ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на хромато-масс-спектрометре Hewlett Packard GC 5890 Series II / MSD 5972 (ионизация ЭУ, 70 эВ, масс-селективный детектор). Элементный анализ выполнен на приборе Perkin Elmer Series II 2400. Температуры плавления определены на столике Voetius и не исправлены. 1-Изоцианатометиладамантан (**1**) получен по методике, опубликованной в работе [17]. Исходный изоксазол **2d** коммерчески доступен, изоксазолы **2a–c, e–m** получены по известным методикам [20–26].

**Синтез 1,3-дизамещённых мочевины 3a–h** (общая методика). К раствору 191 мг (1 ммоль) соединения **1** в 5 мл абс. ДМФА при 0 °С добавляют 1 ммоль соответствующего аминоксодержащего изоксазола **2a–h**. Смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 12 ч. Выпавшие белые кристаллы отфильтровывают, промывают 10 мл EtOAc, 10 мл 1 н. HCl и 10 мл H<sub>2</sub>O. Соединения **3a–h** представляют собой белые твёрдые вещества.

**1-(Адамант-1-илметил)-3-{{5-(4-метилфенил)изоксазол-3-ил}метил}мочевина (3a)** получена из [5-(4-метилфенил)изоксазол-3-ил]метиламина (**2a**). Выход 298 мг (79%). Т. пл. 198–199 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1631 (C=O), 3339 (N–H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.71 (2H, д, *J* = 7.9, H-2,6 Ar); 7.32 (2H, д, *J* = 7.8, H-3,5 Ar); 6.76 (1H, с, H-4 Iz\*); 6.33 (1H, т, *J* = 5.5, NH); 6.00 (1H, т, *J* = 5.8, NH); 4.28 (2H, д, *J* = 5.7, NHCH<sub>2</sub>Iz); 2.74 (2H, д, *J* = 5.9, AdCH<sub>2</sub>NH); 2.35 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.91 (3H, уш. с, 3CH Ad); 1.72–1.38 (6H, м, 3CH<sub>2</sub> Ad); 1.41 (6H, с, 3CH<sub>2</sub> Ad). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 168.9 (C-5 Iz); 163.9 (C-3 Iz); 158.2 (CO); 140.2 (C Ar); 129.7 (CH Ar); 125.4 (CH Ar); 124.2 (C Ar); 98.9 (C-4 Iz); 51.1 (NHCH<sub>2</sub>Iz); 39.7 (2,8,9-CH<sub>2</sub> Ad); 36.6 (4,6,10-CH<sub>2</sub> Ad); 35.3 (AdCH<sub>2</sub>NH); 33.4 (C-1 Ad); 27.7 (3,5,7-CH Ad); 20.9 (CH<sub>3</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 379 [M]<sup>+</sup> (5), 135 [Ad]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 72.66; H 7.80; N 11.00. C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 72.79; H 7.70; N 11.07.

\* Здесь и далее в спектрах: Iz – изоксазол, Ad – адамантан.

**1-(Адамант-1-илметил)-3-[[5-(4-метоксифенил)изоксазол-3-ил]метил]мочевина (3b)** получена из [5-(4-метоксифенил)изоксазол-3-ил]метиламина (**2b**). Выход 330 мг (83%). Т. пл. 180–181 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1635 (C=O), 2846 (Ar–O–CH<sub>3</sub>), 3356 (N–H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 7.76 (2H, д, *J* = 8.6, H-2,6 Ar); 7.06 (2H, д, *J* = 8.6, H-3,5 Ar); 6.69 (1H, с, H-4 Iz); 6.33 (1H, т, *J* = 5.7, NH); 6.00 (1H, т, *J* = 6.0, NH); 4.27 (2H, д, *J* = 5.8, NHCH<sub>2</sub>Iz); 3.82 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 2.74 (2H, д, *J* = 6.0, AdCH<sub>2</sub>NH); 1.92 (3H, уш. с, 3CH Ad); 1.72–1.38 (6H, м, 3CH<sub>2</sub> Ad); 1.41 (6H, с, 3CH<sub>2</sub> Ad). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 168.8 (C-5 Iz); 163.8 (C-3 Iz); 160.7 (C Ar); 158.2 (CO); 127.1 (CH Ar); 119.6 (C Ar); 114.6 (CH Ar); 98.0 (C-4 Iz); 55.3 (OCH<sub>3</sub>); 51.1 (NHCH<sub>2</sub>Iz); 39.7 (2,8,9-CH<sub>2</sub> Ad); 36.6 (4,6,10-CH<sub>2</sub> Ad); 35.3 (AdCH<sub>2</sub>NH); 33.4 (C-1 Ad); 27.7 (3,5,7-CH Ad). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 395 [M]<sup>+</sup> (5), 135 [Ad]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 69.82; H 7.50; N 10.59. C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 69.85; H 7.39; N 10.62.

**1-(Адамант-1-илметил)-3-[[5-(фуран-2-ил)изоксазол-3-ил]метил]мочевина (3c)** получена из [5-(фуран-2-ил)изоксазол-3-ил]метиламина (**2c**). Выход 320 мг (90%). Т. пл. 174–175 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1628 (C=O), 3359 (N–H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 7.92 (1H, с, H Fur); 7.12 (1H, д, *J* = 3.3, H Fur); 6.71 (1H, с, H Fur); 6.59 (1H, с, H-4 Iz); 6.35 (1H, т, *J* = 5.5, NH); 6.03 (1H, т, *J* = 5.7, NH); 4.28 (2H, д, *J* = 5.6, NHCH<sub>2</sub>Iz); 2.74 (2H, д, *J* = 5.9, AdCH<sub>2</sub>NH); 1.92 (3H, уш. с, 3CH Ad); 1.72–1.38 (6H, м, 3CH<sub>2</sub> Ad); 1.41 (6H, с, 3CH<sub>2</sub> Ad). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 163.7 (C-5 Iz); 160.4 (C-3 Iz); 158.2 (CO); 145.3 (CH Fur); 142.2 (C Fur); 112.3 (CH Fur); 110.9 (CH Fur); 98.8 (C-4 Iz); 51.1 (NHCH<sub>2</sub>Iz); 39.8 (2,8,9-CH<sub>2</sub> Ad); 36.6 (4,6,10-CH<sub>2</sub> Ad); 35.1 (AdCH<sub>2</sub>NH); 33.5 (C-1 Ad); 27.7 (3,5,7-CH Ad). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 355 [M]<sup>+</sup> (7), 135 [Ad]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 67.41; H 6.98; N 11.94. C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 67.58; H 7.09; N 11.82.

**1-(Адамант-1-илметил)-3-[[3-метилизоксазол-5-ил]метил]мочевина (3d)** получена из (3-метилизоксазол-5-ил)метиламина (**2d**). Выход 257 мг (85%). Т. пл. 135–137 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1630 (C=O), 3344 (N–H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 6.28 (1H, уш. с, NH); 6.07 (1H, с, H-4 Iz); 5.88 (1H, уш. с, NH); 4.29 (2H, д, *J* = 5.7, NHCH<sub>2</sub>Iz); 2.72 (2H, д, *J* = 5.8, AdCH<sub>2</sub>NH); 2.19 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.93 (3H, уш. с, 3CH Ad); 1.74–1.40 (6H, м, 3CH<sub>2</sub> Ad); 1.42 (6H, с, 3CH<sub>2</sub> Ad). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 171.4 (C-5 Iz); 159.3 (C-3 Iz); 157.9 (CO); 101.9 (C-4 Iz); 51.1 (NHCH<sub>2</sub>Iz); 39.7 (2,8,9-CH<sub>2</sub> Ad); 36.6 (4,6,10-CH<sub>2</sub> Ad); 35.4 (AdCH<sub>2</sub>NH); 33.4 (C-1 Ad); 27.7 (3,5,7-CH Ad); 10.9 (CH<sub>3</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 303 [M]<sup>+</sup> (8), 135 [Ad]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 67.19; H 8.38; N 13.97. C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 67.30; H 8.31; N 13.85.

**1-(Адамант-1-илметил)-3-[[3-этилизоксазол-5-ил]метил]мочевина (3e)** получена из (3-этилизоксазол-5-ил)метиламина (**2e**). Выход 250 мг (79%). Т. пл. 120–121 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1630 (C=O), 3361 (N–H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 6.33 (1H, т, *J* = 5.5, NH); 6.13 (1H, с, H-4 Iz); 5.99 (1H, т, *J* = 5.7, NH); 4.28 (2H, д, *J* = 5.1, NHCH<sub>2</sub>Iz); 2.72 (2H, д, *J* = 5.8, AdCH<sub>2</sub>NH); 2.58 (2H, к, *J* = 7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.92 (3H, уш. с, 3CH Ad); 1.72–1.38 (6H, м, 3CH<sub>2</sub> Ad); 1.41 (6H, с, 3CH<sub>2</sub> Ad); 1.16 (3H, т, *J* = 10.5, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 171.4 (C-5 Iz); 164.6 (C-3 Iz); 158.0 (CO); 100.6 (C-4 Iz); 51.1 (NHCH<sub>2</sub>Iz); 39.8 (2,8,9-CH<sub>2</sub> Ad); 36.6 (4,6,10-CH<sub>2</sub> Ad); 35.5 (AdCH<sub>2</sub>NH); 33.5 (C-1 Ad); 27.7 (3,5,7-CH Ad); 18.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 12.47 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 317 [M]<sup>+</sup> (7), 135 [Ad]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 68.28; H 8.58; N 12.98. C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 68.11; H 8.57; N 13.24.

**1-(Адамант-1-илметил)-3-[[3-изопропилизоксазол-5-ил]метил]мочевина (3f)** получена из (3-изопропилизоксазол-5-ил)метиламина (**2f**). Выход 300 мг (91%). Т. пл. 108–109 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1633 (C=O), 3342 (N–H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 6.33 (1H, т, *J* = 5.7, NH); 6.16 (1H, с, H-4 Iz); 5.98 (1H, *J* = 5.8, NH); 4.29 (2H, д, *J* = 5.8, NHCH<sub>2</sub>Iz); 3.08–2.87 (1H, м, CHMe<sub>2</sub>); 2.73 (2H, д, *J* = 6.0, AdCH<sub>2</sub>NH); 1.92 (3H, уш. с, 3CH Ad); 1.72–1.38 (6H, м, 3CH<sub>2</sub> Ad); 1.40 (6H, с, 3CH<sub>2</sub> Ad); 1.19 (6H, д, *J* = 6.0, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 171.4 (C-5 Iz); 168.7 (C-3 Iz); 158.0 (CO); 99.3 (C-4 Iz); 51.1 (NHCH<sub>2</sub>Iz); 39.8 (2,8,9-CH<sub>2</sub> Ad); 36.6 (4,6,10-CH<sub>2</sub> Ad); 35.6 (AdCH<sub>2</sub>NH); 33.6 (C-1 Ad); 27.8 (3,5,7-CH Ad); 25.9 (CHMe<sub>2</sub>); 21.5 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 331 [M]<sup>+</sup> (7), 135 [Ad]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 68.73; H 8.91; N 12.61. C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 68.85; H 8.82; N 12.68.

**1-(Адамант-1-илметил)-3-[[3-(3-фторфенил)изоксазол-5-ил]метил]мочевина (3g)** получена из [3-(3-фторфенил)изоксазол-5-ил]метиламина (**2g**). Выход 333 мг (87%). Т. пл. 160–161 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1632 (C=O), 3333 (N–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.77–7.59 (2H, м, H-2,5 Ar); 7.56 (1H, к,  $J = 7.5$ , H-6 Ar); 7.34 (1H, т,  $J = 7.5$ , H-4 Ar); 6.85 (1H, с, H-4 Iz); 6.43 (1H, т,  $J = 5.8$ , NH); 6.04 (1H, т,  $J = 5.9$ , NH); 4.40 (2H, д,  $J = 5.9$ ,  $\text{NHCH}_2\text{Iz}$ ); 2.74 (2H, д,  $J = 6.0$ ,  $\text{AdCH}_2\text{NH}$ ); 1.92 (3H, уш. с, 3CH Ad); 1.72–1.38 (6H, м, 3CH<sub>2</sub> Ad); 1.41 (6H, с, 3CH<sub>2</sub> Ad). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 173.0 (C-5 Iz); 162.4 (д,  $^1J_{\text{C-F}} = 244.0$ , C–F); 160.8 (C-3 Iz); 158.0 (CO); 131.2 (д,  $^3J_{\text{C-F}} = 8.4$ , 5-CH Ar); 130.9 (д,  $^3J_{\text{C-F}} = 8.4$ , C-1 Ar); 122.6 (д,  $^4J_{\text{C-F}} = 2.8$ , 6-CH Ar); 116.9 (д,  $^2J_{\text{C-F}} = 21.0$ , CH Ar); 113.3 (д,  $^2J_{\text{C-F}} = 23.0$ , CH Ar); 99.6 (C-4 Iz); 51.1 ( $\text{NHCH}_2\text{Iz}$ ); 39.7 (2,8,9-CH<sub>2</sub> Ad); 36.6 (4,6,10-CH<sub>2</sub> Ad); 35.6 ( $\text{AdCH}_2\text{NH}$ ); 33.5 (C-1 Ad); 27.7 (3,5,7-CH Ad). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 383 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (9), 135 [ $\text{Ad}$ ]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 68.86; H 6.91; N 10.96.  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 68.91; H 6.83; N 10.96.

**1-(Адамант-1-илметил)-3-[[3-(4-фторфенил)изоксазол-5-ил]метил]мочевина (3h)** получена из [3-(4-фторфенил)изоксазол-5-ил]метиламина (**2h**). Выход 325 мг (85%). Т. пл. 186–187 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1632 (C=O), 3354 (N–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.98–7.82 (2H, м, H-2,6 Ar); 7.34 (2H, т,  $J = 8.7$ , H-3,5 Ar); 6.78 (1H, с, H-4 Iz); 6.44 (1H, уш. с, NH); 6.05 (1H, т,  $J = 5.1$ , NH); 4.39 (2H, д,  $J = 4.7$ ,  $\text{NHCH}_2\text{Iz}$ ); 2.73 (2H, д,  $J = 5.2$ ,  $\text{AdCH}_2\text{NH}$ ); 1.92 (3H, уш. с, 3CH Ad); 1.72–1.38 (6H, м, 3CH<sub>2</sub> Ad); 1.41 (6H, с, 3CH<sub>2</sub> Ad). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 172.8 (C-5 Iz); 162.8 (д,  $^1J_{\text{C-F}} = 248.4$ , C–F); 161.5 (C-3 Iz); 158.0 (CO); 128.8 (д,  $^3J_{\text{C-F}} = 8.6$ , 2,6-CH Ar); 125.2 (д,  $^4J_{\text{C-F}} = 3.1$ , C-1 Ar); 116.1 (д,  $^2J_{\text{C-F}} = 21.8$ , 3,5-CH Ar); 99.4 (C-4 Iz); 51.1 ( $\text{NHCH}_2\text{Iz}$ ); 39.8 (2,8,9-CH<sub>2</sub> Ad); 36.6 (4,6,10-CH<sub>2</sub> Ad); 35.6 ( $\text{AdCH}_2\text{NH}$ ); 33.4 (C-1 Ad); 27.7 (3,5,7-CH Ad). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 383 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (10), 135 [ $\text{Ad}$ ]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 68.87; H 6.77; N 11.02.  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 68.91; H 6.83; N 10.96.

**Синтез 1,3,3-тризамещённых мочеви́н 3i–m** (общая методика). К раствору 1.91 г (10 ммоль) соединения **1** в 5 мл абс. ДМФА при комнатной температуре добавляют 10 ммоль соответствующего аминоксодержащего 3,5- $\text{R}^1, \text{R}^2$ -изоксазола **2i–m** и 1.4 мл (10 ммоль)  $\text{Et}_3\text{N}$ . Смесь выдерживают при 80 °С в течение 12 ч. Выпавшие белые кристаллы отфильтровывают, промывают 10 мл  $\text{EtOAc}$ , 10 мл 1 н.  $\text{HCl}$  и 10 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Соединения **3i–m** представляют собой белые твёрдые вещества.

**1-(Адамант-1-илметил)-3-[(5-изопропилизоксазол-3-ил)метил]-3-метилмочевина (3i)** получена из *N*-метил-(5-изопропилизоксазол-3-ил)метиламина (**2i**). Выход 210 мг (61%). Т. пл. 119–120 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1631 (C=O), 3376 (N–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 6.20 (1H, т,  $J = 5.6$ , NH); 6.02 (1H, с, H-4 Iz); 4.41 (2H, с,  $\text{NCH}_2\text{Iz}$ ); 3.14–2.92 (1H, м,  $\text{CHMe}_2$ ); 2.82 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ); 2.78 (2H, д,  $J = 6.0$ ,  $\text{AdCH}_2\text{NH}$ ); 1.90 (3H, уш. с, 3CH Ad); 1.67–1.52 (6H, м, 3CH<sub>2</sub> Ad); 1.39 (6H, с, 3CH<sub>2</sub> Ad); 1.22 (6H, д,  $J = 6.0$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 178.1 (C-5 Iz); 161.3 (C-3 Iz); 158.0 (CO); 98.4 (C-4 Iz); 51.5 ( $\text{NCH}_2\text{Iz}$ ); 43.5 ( $\text{NCH}_3$ ); 39.9 (2,8,9-CH<sub>2</sub> Ad); 36.6 (4,6,10-CH<sub>2</sub> Ad); 34.4 ( $\text{AdCH}_2\text{NH}$ ); 34.0 (C-1 Ad); 27.9 (3,5,7-CH Ad); 26.4 ( $\text{CHMe}_2$ ); 20.6 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 345 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (6), 135 [ $\text{Ad}$ ]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 69.58; H 9.10; N 12.11.  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 69.53; H 9.04; N 12.16.

***N*-(Адамант-1-илметил)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)пирролидин-1-карбоксамид (3j)** получен из 5-метил-3-(пирролидин-2-ил)изоксазола (**2j**). Выход 320 мг (93%). Т. пл. 176–177 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1626 (C=O), 3341 (N–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 6.09 (1H, с, H-4 Iz); 5.68 (1H, уш. с, NH); 4.94 (1H, д,  $J = 6.9$ , 2-CH пирролидин); 3.57–3.41 (1H, м), 3.42–3.30 (2H, м) и 3.01–2.89 (1H, м,  $\text{AdCH}_2\text{NH}$ , 5-CH<sub>2</sub> пирролидин); 2.34 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.25–2.07 (1H, м, 3-CH<sub>A</sub> пирролидин); 1.89 (6H, уш. с, 3CH Ad, 3-CH<sub>B</sub> пирролидин, 4-CH<sub>2</sub> пирролидин); 1.67–1.49 (6H, м, 3CH<sub>2</sub> Ad); 1.33 (6H, с, 3CH<sub>2</sub> Ad). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 169.0 (C-5 Iz); 166.6 (C-3 Iz); 156.3 (CO); 100.4 (C-4 Iz); 52.3; 51.1; 45.8; 39.7 (2,8,9-CH<sub>2</sub> Ad); 36.5 (4,6,10-CH<sub>2</sub> Ad); 33.6 (C-1 Ad); 31.7; 27.7 (3,5,7-CH Ad); 23.5; 11.7 ( $\text{CH}_3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 343 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (4), 135 [ $\text{Ad}$ ]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 69.82; H 8.71; N 12.24.  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 69.94; H 8.51; N 12.23.

**N-(Адамант-1-илметил)-2-(5-изопропилизоксазол-3-ил)пирролидин-1-карбоксамид (3k)** получен из 5-изопропил-3-(пирролидин-2-ил)изоксазола (**2k**). Выход 193 мг (52%). Т. пл. 128–129 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1649 (C=O), 3375 (N–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 6.09 (1H, с, H-4 Iz); 5.72 (1H, т,  $J = 5.6$ , NH); 4.95 (1H, д,  $J = 7.0$ , 2-CH пирролидин); 3.51–3.44 (1H, м) и 3.40–3.25 (1H, м, 3-CH<sub>2</sub> пирролидин); 3.12–2.95 (1H, м) и 2.66–2.49 (1H, м, AdCH<sub>2</sub>NH); 2.96–2.81 (1H, м, CHMe<sub>2</sub>); 2.18 (1H, с, 3-CH<sub>A</sub> пирролидин); 1.90 (6H, уш. с, 3CH Ad, 3-CH<sub>B</sub> пирролидин, 4-CH<sub>2</sub> пирролидин); 1.70–1.51 (6H, м, 3CH<sub>2</sub> Ad); 1.32 (6H, с, 3CH<sub>2</sub> Ad); 1.21 (6H, д,  $J = 6.0$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 177.7 (C-5 Iz); 166.3 (C-3 Iz); 156.3 (CO); 98.0 (C-4 Iz); 52.4; 51.1; 45.9; 39.7 (2,8,9-CH<sub>2</sub> Ad); 36.6 (4,6,10-CH<sub>2</sub> Ad); 33.7 (C-1 Ad); 31.8; 27.7 (3,5,7-CH Ad); 26.4; 23.5; 20.6 (CH<sub>3</sub>); 20.5 (CH<sub>3</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 371 [M]<sup>+</sup> (5), 135 [Ad]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 71.08; H 8.98; N 11.25. C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 71.12; H 8.95; N 11.31.

**1-(Адамант-1-илметил)-3-[(3-изопропилизоксазол-5-ил)метил]-3-метилмочевина (3l)** получена из N-метил-(3-изопропилизоксазол-5-ил)метиламина (**2l**). Выход 286 мг (83%). Т. пл. 146–148 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1629 (C=O), 3377 (N–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 6.25 (1H, т,  $J = 5.6$ , NH); 6.19 (1H, с, H-4 Iz); 4.53 (2H, с, NCH<sub>2</sub>Iz); 3.05–2.90 (1H, м, CHMe<sub>2</sub>); 2.87 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 2.76 (2H, д,  $J = 5.9$ , AdCH<sub>2</sub>NH); 1.89 (3H, уш. с, 3CH Ad); 1.70–1.51 (6H, м, 3CH<sub>2</sub> Ad); 1.37 (6H, с, 3CH<sub>2</sub> Ad); 1.19 (6H, д,  $J = 6.0$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 169.8 (C-5 Iz); 168.6 (C-3 Iz); 157.8 (CO); 99.9 (C-4 Iz); 51.5 (NCH<sub>2</sub>Iz); 43.9 (NCH<sub>3</sub>); 39.9 (2,8,9-CH<sub>2</sub> Ad); 36.6 (4,6,10-CH<sub>2</sub> Ad); 34.6 (AdCH<sub>2</sub>NH); 33.9 (C-1 Ad); 27.7 (3,5,7-CH Ad); 25.8 (CHMe<sub>2</sub>); 21.4 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 345 [M]<sup>+</sup> (7), 135 [Ad]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 69.72; H 9.08; N 12.28. C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 69.53; H 9.04; N 12.16.

**N-(Адамант-1-илметил)-2-(3-метилизоксазол-5-ил)пирролидин-1-карбоксамид (3m)** получен из 3-метил-5-(пирролидин-2-ил)изоксазола (**2m**). Выход 320 мг (93%). Т. пл. 157–158 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1627 (C=O), 3378 (N–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 6.05 (1H, с, H-4 Iz); 5.96 (1H, т,  $J = 5.2$ , NH); 5.07 (1H, д,  $J = 7.9$ , 2-CH пирролидин); 3.66–3.45 (1H, м), 3.42–3.24 (2H, м) и 3.03–2.88 (1H, м, AdCH<sub>2</sub>NH, 5-CH<sub>2</sub> пирролидин); 2.17 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.22–2.03 (1H, м, 3-CH<sub>A</sub> пирролидин); 1.89 (6H, уш. с, 3CH Ad, 3-CH<sub>B</sub> пирролидин, 4-CH<sub>2</sub> пирролидин); 1.71–1.49 (6H, м, 3CH<sub>2</sub> Ad); 1.34 (6H, с, 3CH<sub>2</sub> Ad). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 174.0 (C-5 Iz); 159.0 (C-3 Iz); 156.2 (CO); 101.6 (C-4 Iz); 52.7; 51.1; 45.6; 39.8 (2,8,9-CH<sub>2</sub> Ad); 36.5 (4,6,10-CH<sub>2</sub> Ad); 33.7 (C-1 Ad); 31.1; 27.7 (3,5,7-CH Ad); 23.4; 10.8 (CH<sub>3</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 343 [M]<sup>+</sup> (4), 135 [Ad]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 70.06; H 8.76; N 12.10. C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 69.94; H 8.51; N 12.23.

*Работа выполнялась при финансовой поддержке Министерства образования РФ, публикуется по результатам III Международной конференции "Новые направления в химии гетероциклических соединений", 17–21 сентября 2013 г., г. Пятигорск, Россия.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Arand, D. F. Grant, J. K. Beetham, T. Friedberg, F. Oesch, B. D. Hammock, *FEBS Lett.*, **338**, 251 (1994).
2. D. C. Zeldin, J. Kobayashi, J. R. Falck, B. S. Winder, B. D. Hammock, J. R. Snapper, J. H. Capdevila, *J. Biol. Chem.*, **268**, 6402 (1993).
3. I. Fleming, A. Rueben, R. Popp, B. Fisslthaler, S. Schrodtt, A. Sander, J. Haendeler, J. R. Falck, C. Morisseau, B. D. Hammock, R. Busse, *Arterioscler., Thromb., Vasc. Biol.*, **27**, 2612 (2007).
4. Z. Yu, F. Xu, L. M. Huse, C. Morisseau, A. J. Draper, J. W. Newman, C. Parker, L. Graham, M. M. Engler, B. D. Hammock, D. C. Zeldin, D. L. Kroetz, *Circ. Res.*, **87**, 992 (2000).

5. J. D. Imig, X. Zhao, J. H. Capdevila, C. Morisseau, B. D. Hammock, *Hypertension*, **39**, 690 (2002).
6. J. D. Imig, X. Zhao, C. Z. Zaharis, J. J. Olearczyk, D. M. Pollock, J. W. Newman, I. H. Kim, T. Watanabe, B. D. Hammock, *Hypertension*, **46**, 975 (2005).
7. C. Morisseau, M. H. Goodrow, D. Dowdy, J. Zheng, J. F. Greene, J. R. Sanborn, B. D. Hammock, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **96**, 8849 (1999).
8. K. R. Schmelzer, L. Kubala, J. W. Newman, I. H. Kim, J. P. Eiserich, B. D. Hammock, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **102**, 9772 (2005).
9. S. H. Hwang, A. T. Wecksler, G. Zhang, C. Morisseau, L. V. Nguyen, S. H. Fu, B. D. Hammock, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **23**, 3732 (2013).
10. K. S. S. Lee, C. Morisseau, J. Yang, P. Wang, S. H. Hwang, B. D. Hammock, *Anal. Biochem.*, **434**, 259 (2013).
11. G. M. Butov, V. V. Burmistrov, K. R. Saad, *J. Chem. Chem. Eng.*, **6**, 774 (2012).
12. Г. М. Бутов, В. В. Бурмистров, Пат. РФ № 2486893; *Бюл. изобрет.*, № 19 (2013).
13. Е. А. Зубович, В. В. Бурмистров, Б. А. Лысых, С. В. Дьяконов, Д. В. Данилов, Г. М. Бутов, *Бутлеровские сообщения*, **33**, № 1, 65 (2013).
14. P. D. Jones, N. M. Wolf, C. Morisseau, P. Whetstone, B. Hock, B. D. Hammock, *Anal. Biochem.*, **343**, 66 (2005).
15. V. Burmistrov, C. Morisseau, K. S. S. Lee, D. S. Shihadih, T. R. Harris, G. M. Butov, B. D. Hammock, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **24**, 2193 (2014).
16. E. J. North, M. S. Scherman, D. F. Bruhn, J. S. Scarborough, M. M. Maddox, V. Jones, A. Grzegorzewicz, L. Yang, T. Hess, C. Morisseau, M. Jackson, M. R. McNeil, R. E. Lee, *Bioorg. Med. Chem.*, **21**, 2587 (2013).
17. В. В. Бурмистров, Г. М. Бутов, *Изв. ВолгГТУ*, **11**, № 19 (122), 25 (2013).
18. Г. М. Бутов, В. В. Бурмистров, Пат. РФ № 2487117; *Бюл. изобрет.*, № 19 (2013).
19. G. M. Butov, V. V. Pershin, V. V. Burmistrov, *Russ. J. Org. Chem.*, **47**, 606 (2011). [*Журн. орган. химии*, **47**, 601 (2011).]
20. Y. Pei, B. O. S. Wickham, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7509 (1993).
21. D. Zhang, J. Jia, L. Meng, W. Xu, L. Tang, J. Wang, *Arch. Pharm. Res.*, **33**, 831 (2010).
22. J. Lloyd, H. J. Finlay, W. Vacarro, T. Hyunh, A. Kover, R. Bhandaru, L. Yan, K. Atwal, M. L. Conder, T. Jenkins-West, H. Shi, C. Huang, D. Li, H. Sun, P. Levesque, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 1436 (2010).
23. D. S. Garvey, J. T. Wasicak, M. W. Decker, J. D. Brioni, M. J. Buckley, J. P. Sullivan, G. M. Carrera, M. W. Holladay, S. P. Arneric, M. Williams, *J. Med. Chem.*, **37**, 1055 (1994).
24. D. S. Garvey, J. T. Wasicak, R. L. Elliott, S. Lebold, A.-M. Hettinger, G. M. Carrera, N.-H. Lin, Y. He, M. W. Holladay, D. J. Anderson, E. D. Cadman, J. L. Raszkievicz, J. P. Sullivan, S. P. Arneric, *J. Med. Chem.*, **37**, 4455 (1994).
25. Y. Liu, Z. Cui, B. Liu, B. Cai, Y. Li, Q. Wang, *J. Agric. Food Chem.*, **58**, 2685 (2010).
26. D. G. Barrett, J. G. Catalano, D. N. Deaton, S. T. Long, L. R. Miller, F. X. Tavares, K. J. Wells-Knecht, L. L. Wright, H.-Q. Q. Zhou, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 2543 (2004).

<sup>1</sup> Волжский политехнический институт (филиал)  
Волгоградского государственного  
технического университета,  
ул. Энгельса, 42а, г. Волжский 404121, Россия  
e-mail: butov@volpi.ru

Поступило 17.09.2014

<sup>2</sup> Институт органической химии  
им. Н. Д. Зелинского РАН,  
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия  
e-mail: dalinger@ioc.ac.ru